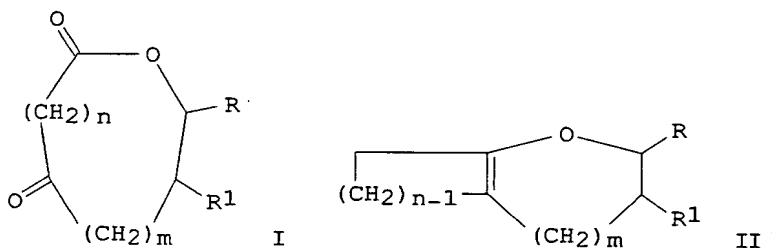


L1 ANSWER 1 OF 1 HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
 AN 1984:209646 HCAPLUS
 DN 100:209646
 TI Macrocyclic keto lactones
 IN Bartmann, Martin; Burzin, Klaus
 PA Chemische Werke Huels A.-G. , Fed. Rep. Ger.
 SO Ger. Offen., 8 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DT Patent
 LA German
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 3224707	A1	19840105	DE 1982-3224707	19820702
	EP 98367	A2	19840118	EP 1983-104735	19830513 <--
	EP 98367	A3	19841128		
	R: AT, CH, DE, FR, GB, LI, NL				
	JP 59013774	A2	19840124	JP 1983-117184	19830630
PRAI	DE 1982-3224707	A	19820702		
OS	MARPAT 100:209646				
GI					



AB Keto lactones I (R, R1 = H, alkyl; m = 0-3; n = 6-12) were prepared by treating the bicyclic enol ethers II with HCO2H-aqueous H2O2. Thus 0.2 mol
 II (R = R1 = H, m = 1, n = 10) was treated with 0.3 mol HCO2H and 0.6 mol H2O2 in H2O to give 85% I (R = R1 = H, m = 1, n = 10).

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: **83104735.2**

⑤① Int. Cl.³: **C 07 D 313/00**

⑳ Anmeldetag: **13.05.83**

③① Priorität: **02.07.82 DE 3224707**

⑦① Anmelder: **CHEMISCHE WERKE HÜLS AG, - RSP**
Patente / PB 15 - Postfach 13 20, D-4370 Marl 1 (DE)

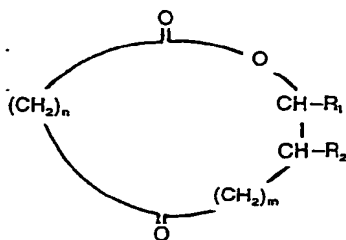
④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **18.01.84**
Patentblatt 84/3

⑥④ Benannte Vertragsstaaten: **AT CH DE FR GB LI NL**

⑦② Erfinder: **Bartmann, Martin, Dr., Burgstrasse 35,**
D-4350 Recklinghausen (DE)
Erfinder: **Burzin, Klaus, Dr., Wellerfeldweg 164,**
D-4370 Marl (DE)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von makrocyclischen Ketolactonen.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung makrocyclischer Ketolactone der Formel



mit $n = 6$ bis 12 , $m = 0$ bis 3 und R_1 und $R_2 = H, C_1-C_4\text{-Alkyl}$, wobei die entsprechenden bicyclischen Enoether mit einem Gemisch aus wäßrigem Wasserstoffperoxid und Ameisensäure behandelt werden.

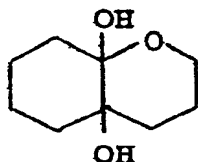
EP 0 098 367 A2

1. Ozon ist mit einem MAK-Wert von $0,2 \text{ mg/m}^3$ ein außerordentlich toxisches Gas. Eine Apparatur im technischen Maßstab ist daher aufwendig, die Durchführung eines solchen Verfahrens ist nicht unproblematisch.
2. Die komplexe Ozonolyse wirft Aufarbeitungsprobleme auf (vgl. Borowitz et al., J. Org. Chem. 31, 3032 (1966)).
3. Setzt man Perbenzoesäure oder ihre Derivate zur Oxidation ein, so müssen diese aromatischen Persäuren zunächst einmal aus Wasserstoffperoxid und Benzoesäure hergestellt werden. Die Ausbeuten hierfür liegen bei 80 %.
4. Die Abtrennung der in Wasser unlöslichen Benzoe- und/oder Perbenzoesäure erfordert mehrere Reinigungsschritte.
5. Die Ausbeuten an Ketolactonen sind - abgesehen von dem unsubstituierten 6-Oxo-nonanolid ($n = 4$, $m = 1$, $R_1, R_2 = H$) - unbefriedigend.

Aufgabe dieser Erfindung war es daher, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung der Ketolactone I mit $n = 6$ bis 12, $m = 0$ bis 3 und $R_1, R_2 = H$, C_1 - C_4 -Alkyl zu entwickeln.

Es wurde jetzt gefunden, daß sich die bicyclischen Enol-ether der Formel II in guter Ausbeute mittels wässriger Wasserstoffperoxid-/Ameisensäure-Lösungen zu den Ketolactonen I oxidativ öffnen lassen. Das Verfahren läßt sich, wie aus dem experimentellen Teil ersichtlich ist, problemlos durchführen. Es sind insbesondere keine zeitraubenden Trennoperationen erforderlich.

Der gefundene Reaktionsweg ist für den Fachmann überraschend. Nach Borowitz et al. erhält man nämlich bei der Umsetzung von bicyclischen Enolethern mit feuchter Per-säure nicht Ketolactone, sondern Glykole der Struktur



die dann erst mit Bleitetraacetat zu den Ketolactonen I umgesetzt werden müssen.

Ein weiteres Verfahren der Oxidation mit organischen Per-säuren wird in der DE-PS 20 65 550 beschrieben (vgl. auch DE-AS 20 26 056). Danach wird eine Lösung von 13-Oxa-bicyclo-(10.4.0)-hexadecen-(1) in 90 %iger Essigsäure mit einer Mischung aus 52 %igem Wasserstoffperoxid und kon-zentrierter Schwefelsäure behandelt.

Das erhaltene Hydroperoxidaddukt wird in siedendes Xylol eingetragen und ergibt ein Gemisch aus Pentadecanolid, Pentadecen-11-olid sowie 12-Hydroxy-pentadecanolid, nicht jedoch ein cyclisches Ketolacton analog zu Formel I.

Für das Verfahren gemäß der hier vorliegenden Erfindung ist es entscheidend, daß man eine Mischung aus Ameisen-säure und wäßrigem Wasserstoffperoxid einsetzt.

Das Verfahren wird in erster Linie bei bicyclischen Enol-ethern eingesetzt, wobei $n = 6$ bis 12, $m = 0$ bis 3 und R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise $n = 6$ bis 10 und R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Methylrest bedeuten. Das Verfahren ist nicht auf bicycli-sche Enolether beschränkt; vielmehr eignet es sich grund-sätzlich zur Oxidation elektronenreicher Olefine.

Die oxidative Öffnung der bicyclischen Enolether II erfolgt zweckmäßigerweise, indem man diese in einem Löse-
mittel auflöst und mit einer Mischung aus wäßrigem Wasser-
stoffperoxid und Ameisensäure versetzt und bei einer Tem-
peratur zwischen -20°C und $+120^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion bringt.

Als Lösungsmittel eignen sich besonders 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan, Trichlormethan, Chlorbenzol sowie Essig-
säure und Ameisensäure als auch Gemische aus diesen Sub-
stanzen. Die Reaktionstemperaturen liegen im allgemeinen
zwischen 20°C und 80°C , bevorzugt zwischen 40°C und 70°C .
Nach beendeter Reaktion (1 bis 4 Stunden) trennt man die
wäßrige Phase ab, wäscht die organische Phase säurefrei
und fraktioniert anschließend den getrockneten Rückstand.

Die als Edukte dienenden bicyclischen Enolether, wie z.
B. 12-Oxa-bicyclo(9,3,0)tetradecen-(1), 13-Oxa-bicyclo-
(10,4,0)hexadecen-(1) und das 14-Oxa-bicyclo(11,4,0)-
heptadecen-(1) sind bekannt und lassen sich nach be-
kannten Verfahren herstellen (DE-OS 21 36 496, DE-OS
20 26 056).

Dementsprechend seien als Ketolactone, welche nach dem
erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden können,
beispielsweise genannt: 11-Oxo-tridecanolid, 12-Oxo-
pentadecanolid, 13-Oxo-hexadecanolid.

Die erhaltenen Ketolactone lassen sich nach bekannten
Methoden in die parfümistisch sehr wertvollen unstabi-
lisierten makrocyclischen Lactone, wie z. B. Exaltolid,
umwandeln (DE-OS 27 31 543, J. org. Chem. USSR 15, 1285
(1979)).

Für Riechstoffkompositionen sind die nach dem erfindungs-
gemäßen Verfahren hergestellten Ketolactone als Moschus-
komponenten und Fixateure einsetzbar (DE-OS 24 10 859).

Beispiel 1

44 g (0,2 Mol) 13-Oxa-bicyclo(10,4,0)hexadecen-(1) wurden in 150 ml Chloroform gelöst. Die Mischung wurde unter Rühren und Stickstoffabdeckung zum Sieden erhitzt. Anschließend tropfte man eine Mischung aus 14 g (0,3 Mol) Ameisensäure und 34,8 g (0,6 Mol) H_2O_2 (als 60 %ige wäßrige Lösung) ohne Heizung so schnell hinzu, daß der Rückfluß erhalten blieb. Nach beendeter Zugabe ließ man noch 3 Stunden bei Siedetemperatur nachreagieren, wusch 2mal mit Wasser, 2mal mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser, trocknete die organische Phase und destillierte 12-Oxo-pentadecanolid ab.

15	Ausbeute:	85 %
	Siedepunkt:	145 bis 150 °C (0,1 mbar)
	Schmelzpunkt (PE):	32 °C ± 1
	IR:	1 760 cm^{-1} + 1 720 cm^{-1}
20	NMR ($CDCl_3$):	4,1 δ (Triplett, $-CH_2-O-CO-$, 2 H)
	Geruch:	nach Moschuskörnern

Beispiel 2

45 g (0,2 Mol) 15-Methyl-13-oxa-bicyclo(10,4,0)hexadecen-(1) wurden entsprechend Beispiel 1 mit H_2O_2 /Ameisensäure zum 12-Oxo-14-methyl-pentadecanolid umgesetzt.

30	Ausbeute:	82 %
	Siedepunkt:	148 bis 153 °C (0,1 mbar)
	IR:	1 755 cm^{-1} + 1 720 cm^{-1}
	NMR:	4,1 δ (Triplett, $-CH_2-O-CO-$, 2 H)
		1,2 δ (Dublett, $CH_3-\underset{ }{CH}$, 3 H)

Beispiel 3

41 g (0,2 Mol) 10-Methyl-9-oxa-bicyclo(6,5,0)tridecen-(1)
wurden entsprechend Beispiel 1 mit H_2O_2 /Ameisensäure
5 zum 8-Oxo-12-methyl-dodecanolid umgesetzt.

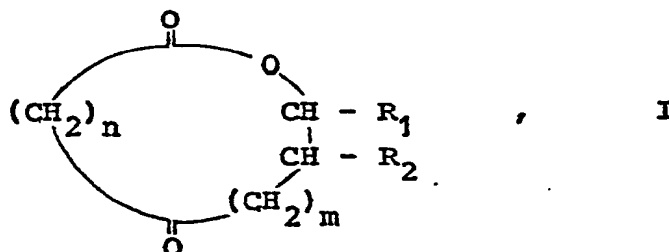
10

Ausbeute: 91 %
Siedepunkt: 133 bis 136 °C (0,7 mbar)
IR: 1 760 cm^{-1} + 1 720 cm^{-1}
NMR: 4,4 δ (Multiplett,
-CH-O-CO-, 1 H)
|
CH₃

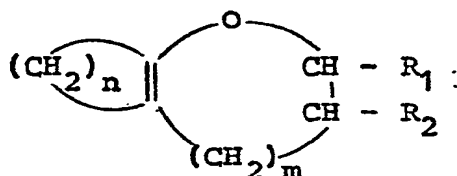
z:

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von makrocyclischen Ketolactonen der Formel



15 worin $n = 6$ bis 12 , $m = 0$ bis 3 und R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, durch oxidative Ringöffnung von bicyclischen Enolethern der Formel



25 dadurch gekennzeichnet, daß man die bicyclischen Enolether mit einem Gemisch aus wäbrigem Wasserstoffperoxid und Ameisensäure behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet,

30 daß man Ketolactone einsetzt, worin $n = 6$ bis 10 und R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Methylrest bedeuten.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet,

35 daß man eine 30 bis 80 gewichtsprozentige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung einsetzt.

Σ

①



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 098 367
A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 83104735.2

⑤① Int. Cl.³: **C 07 D 313/00**

⑱ Anmeldetag: 13.05.83

③① Priorität: 02.07.82 DE 3224707

⑦① Anmelder: CHEMISCHE WERKE HÜLS AG, - RSP
Patente / PB 15 - Postfach 13 20, D-4370 Marl 1 (DE)

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 18.01.84
Patentblatt 84/3

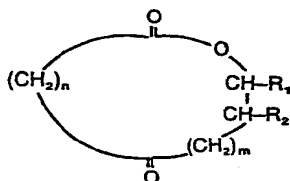
⑧④ Benannte Vertragsstaaten: AT CH DE FR GB LI NL

⑦② Erfinder: Bartmann, Martin, Dr., Burgstrasse 35,
D-4350 Recklinghausen (DE)
Erfinder: Burzin, Klaus, Dr., Wellerfeldweg 164,
D-4370 Marl (DE)

⑧⑤ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 28.11.84 Patentblatt 84/48

⑤④ Verfahren zur Herstellung von makrocyclischen Ketolactonen.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
makrocyclischer Ketolactone der Formel



mit $n = 6$ bis 12 , $m = 0$ bis 3 und R_1 und $R_2 = H, C_1-C_4$ -Alkyl,
wobei die entsprechenden bicyclischen Enolether mit ei-
nem Gemisch aus wäßrigem Wasserstoffperoxid und Amei-
sensäure behandelt werden.

ACTORUM AG



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0098367

EP 83 10 4735

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
D,A	DE-A-2 410 859 (HAARMANN & REIMER)	1	C 07 D 313/00
A	--- W. THEILHEIMER "Synthetic methods of organic chemistry", Band 21, 1967, S. KARGER, Basel * Seite 146, Nr. 294 *	1	
A	--- Soviet Inventions Illustrated week D11, 19 May 1978, sections D23, E13 & SU-A-694510	1	
D,A	--- DE-A-2 026 056 (FIRMENICH & CIE)	1	
A	--- DE-A-2 065 551 (FIRMENICH & CIE)	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3)
D,A	--- DE-A-2 136 496 (HAARMANN & REIMER)	1	C 07 D 313/00

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 06-08-1984	
		Prüfer PHILLIPS N.G.A.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet		E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	
A : technologischer Hintergrund		L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	
O : nichtschriftliche Offenbarung			
P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPA Form 1503 03 82

APPENDIX

This document discloses the preparation of lactones by treating bicyclic enol ethers with formic acid and hydrogen peroxide. This document does not disclose or suggest a process which involves the decomposition of a trioxepane according to claim 1 of the present application.